

脾移植の実験的研究 - 犬微細脾組織片の門脈内、 脾内自家移植の長期観察による検討 -

著者	神保 雅幸
号	1611
発行年	1984
URL	http://hdl.handle.net/10097/19717

氏 名（本籍） じん ほ まさ ゆき
神 保 雅 幸

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 第 1 6 1 1 号

学位授与年月日 昭 和 5 9 年 9 月 5 日

学位授与の要件 学位規則第5条第2項該当

最 終 学 歴 昭和 4 8 年 3 月
東北大学医学部医学科卒業

学 位 論 文 題 目 脾移植の実験的研究
一犬微細脾組織片の門脈内，脾内自家移植の
長期観察による検討一

（主 査）

論文審査委員 教授 葛 西 森 夫 教授 仲 田 祐

教授 佐 藤 寿 雄

論文内容要旨

インスリン依存性糖尿病の外科的治療及脾全摘域は広範囲脾切除術後の代謝改善を企る手段としての脾移植を目的に以下の実験的研究を行った。著者は雑種犬を用い全脾の35%を占める脾水平部を切除し、機械的細切と酵素処理により微細脾組織片を作製し、門脈内及び脾内に自家移植をした。門脈はカニューレションし肝分葉に亜選択的に移植した。対照群として脾全摘群及び正常群を用いた。生存日数は全摘群 10.2 ± 3.8 日に比べ、門脈群61～1260日以上、脾内群67～669日であり両群で著明に延長した。耐糖能については移植内群で全て空腹時血糖の正常化をみた。術後2週目の経静脈性糖負荷試験に基いた血糖消失率K値は門脈群 1.1 ± 0.5 、脾内群 1.2 ± 0.5 と差がないが正常群は 3.6 ± 0.5 であり、移植両群における内分泌組織の絶対量の不足が考えられた。移植早期の空腹時血糖FBSと血清インスリンIRIの推移をみると、前者は1日目低くその後上昇し7日目以後定化の傾向があり、一方IRIは1日目は高くその後やや低値を示した後再上昇して2週目でピークとなった。ラットにおける単離ラ氏島同系移植における形態学的回復に関するGriffithらの報告を考慮すると本実験における内分泌機能の回復に2週間を要すると推定された。移植両群共に経過と共に耐糖能は漸次低下するが、長期生存犬では逆に経過中改善が認められた。28ヶ月を経過し耐糖能良好な門脈群の肝生検標本で、門脈枝内で内外分泌組織が共存し、ラ氏島から外分泌組織中に索状に伸びる内分泌組織が認められ、Nesidioblastosisの所と考えられた。この例は42ヶ月以上良好な耐糖能が保たれている。一方で経過中高血糖を呈したのは門脈群の2頭、脾内群の1頭で各々4ヶ月、30ヶ月及び22ヶ月で高血糖となった。早期の耐糖能の低下はいわゆるSandmeyer型糖尿病の病態と考えられるが、長期経過後の2頭は高血糖に至る6～10ヶ月先行する高アミラーゼ血症が認められ後述する組織学的所見を考慮すると、移植部位での長期にわたる外分泌組織の変性過程が内分泌組織に障害的に作用している可能性が考えられた。移植部位の安全性の面での検討ではS-GOT、S-GPTは門脈群、脾内群で差がなく早期に軽度上昇する程度であった。アルカリホスファターゼは両者で上昇し門脈群で有意に高くその回復に6ヶ月を要し、脾内群で2ヶ月であった。門脈圧は両群共に上昇し移植直後にピークとなり、1年以上の長期生存3頭(脾内群1頭、門脈群2頭)ではいずれも移植前の150%程度に上昇していたが全般的に肝障害は軽度で重症肝不全やDICは認められなかった。

移植部位の組織学的検討では、内分泌組織は早期でも長期経過後でも脾ラ氏島と単細胞single islet cellが認められるが、早期の場合外分泌組織と無関係に厚い結合組織中にも認められたが、長期経過し特に耐糖能良好例ではsingle islet cellは外分泌組織中に高頻度に見られ、内分泌組織の再生が強く示唆された。外分泌組織は門脈群、脾内群共に2～3ヶ月までは腺

房単位の増生だが、4ヶ月以後は小葉構造が認められ、特に長期経過後耐糖能良好例では内分泌組織とよく共存していた。一方で2ヶ月から最長42ヶ月までの観察期間のどの時点でも外分泌組織の種々の程度の変性過程が混在して認められた。移植部位における膵管系のドレーナージ機構の欠如がこの長期にわたる変性機転に大きく関与していると考えられる。

また移植部位特に門脈枝塞栓の肝細胞に及ぼす影響として、門脈枝周辺肝細胞に細胞質染色性が乏しく ballooning を呈する所見が得られた。これは6ヶ月までの所見には認められず、少なくとも28ヶ月以上経過した2頭にのみ得られた。この所見は前述の griffith らの早期所見に類似している。彼らは局所的高インスリン濃度の影響で肝細胞にグリコーゲン様物質が蓄積した結果と考えている。著者の所見も同様と考える。但し変化の出現時期の違いは、単離ラ氏島と未分離組織の違いと移植部位が門脈枝のより末梢かより中枢かの違いと肝細胞の種による感受性の違い等が関与していると思われる。

以上の実験的研究で膵微細組織片は門脈内及び脾内でよく生着し最長42ヶ月以上の耐糖能維持例（門脈群）が得られ、移植部位による重篤な合併症はなく、また門脈群で Nesidioblastosis を含む内分泌組織の再生の所見が確認された。

論文審査結果の要旨

慢性脾炎や脾悪性腫瘍で脾全摘あるいは広範囲脾切除が広く行われるようになったが、術後管理の面で耐糖能を中心に困難な問題が山積している。

本論文では、この問題を解決するため、代謝改善を企む手段として、雑種成犬を用い全脾の35%を占める脾より得られた微細脾組織片を門脈内および脾内に自家移植を行い、長期間にわたり観察し、臨床への応用を基礎的に検討している。

その結果、1) 全脾の35%より得られた脾組織片の門脈内、脾内自家移植全例において血糖値の正常化をみている。2) 生存日数は、門脈内移植群で61～1260日以上、脾内移植群67～669日で、脾全摘対照群 10.2 ± 3.8 日に比べ著明に延長している。3) 耐糖能の点では、門脈内移植群で最長42ヶ月以上、脾内移植群では最長20ヶ月間良好の成績を維持した。4) 長期生存例の観察から耐糖能の改善を見る例があり、これは内分泌組織の再生に起因することが強く示唆されている。5) 経過とともに耐糖能が漸次低下する場合、早期型と晩期型の二型が想定され、前者はSandmeyer型糖尿病の病態が、後者は外分泌組織の長期間の変性過程が、共存する内分泌組織に対して障害的に関与することが示唆された。6) S-GOT, S-AMLは門脈内、脾内移植とも早期に軽度上昇するが両群間に差はなく、S-ALPも両群とも早期に上昇し、門脈内群で有意に高くその回復に6ヶ月を要している。一方脾内群では2ヶ月で回復している。両群とも重症肝障害は認められていない。7) 門脈圧は両群とも移植直後ピークとなるが、1年以上経過例での値は前値の140～190%の上昇にとどまっている。8) 組織学的には、門脈内移植群、脾内移植群とも内外分泌組織の生着は可能であり、とくに28ヵ月目の肝生検標本で、内外分泌組織が共存し、Nesidioblastosisを含め再生所見が確認されている。2～42ヶ月の長期にわたり、両群標本に外分泌組織の種々の変性過程が混在しているのが観察された。これは移植部位における脾管系のドレナージ機構の欠如によるものとしている。

以上が本論文の骨子であるが、全脾の35%の脾微細組織片は、門脈内および脾内でよく生着し、最長42ヶ月以上の耐糖能維持例（門脈内移植群）が得られ、移植による重篤な合併症もなく、また門脈内移植群でNesidioblastosisを含む内分泌組織の再生所見を確認しており、脾組織片自家移植の臨床応用への基礎知見を与えるとともに、本法の臨床応用への明るい展望をみせている。またインスリン依存性糖尿病等に対する臓器組織片移植の可能性に新知見を加えるとともに、多くの示唆を与えるもので学位授与に値すると認める。